

# TERAPIA MÉDICA ACTUAL EN REUMATOLOGÍA

## CURRENT MEDICAL THERAPY IN RHEUMATOLOGY

DRA. MARÍA ÁNGELA CARREÑO N. (1), (2)

1. UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
2. HOSPITAL DE LA FUERZA AÉREA DE CHILE.

Email: mcarreno@clc.cl

### RESUMEN

*El tratamiento médico de las enfermedades reumatológicas ha cambiado en forma importante en las últimas décadas. La aparición de los corticoides en 1948, la incorporación del metotrexato en la década del 90 y últimamente la utilización de medicamentos biológicos, han marcado los hitos más importantes en la historia de la especialidad. En este artículo se revisan los fármacos que actualmente se usan de manera regular en la práctica diaria.*

*Palabras clave: Tratamiento, reumatología.*

### SUMMARY

*Medical treatment of rheumatic diseases has changed significantly in recent decades. The appearance of steroids in 1948, the addition of methotrexate in the 90's and recently the use of biological drugs have marked important landmarks in the history of the specialty. This article reviews the drugs currently used regularly in daily practice.*

*Key words: Treatment, rheumatology.*

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han producido grandes cambios en la reumatología. Luego de la aparición de los corticoides en el año 1948,

no hubo mayores avances en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas. En la década del 90 se comenzó a utilizar en Chile el metotrexato para el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) con gran efectividad y pocos efectos adversos a largo plazo, revolucionando la terapéutica de la época. Posteriormente se fueron introduciendo nuevas terapias inmunosupresoras, hasta que a fines de los 90 aparecieron en el mercado las terapias biológicas que marcaron un antes y un después en la reumatología, por su gran efectividad en el manejo de patologías en las que no se lograba remisión. Hasta la fecha se han introducido varios medicamentos biológicos en Chile y muchos están en vías de aprobación para el tratamiento de distintas enfermedades, lo que ha significado un gran avance en la terapéutica nacional.

En esta revisión se mencionan los medicamentos que actualmente se usan con mayor regularidad en la práctica clínica reumatológica, con algunas ideas generales de las patologías en las que se utilizan.

**Medicamentos anti-artrósicos:** SYSADOA (sintomatic slow acting drugs for osteoarthritis).

Son un grupo de fármacos que se utilizan para el manejo de la artrosis u osteoartritis. Son recomendados por su efecto sintomático y baja toxicidad, pero su efectividad es baja y no se ha demostrado que otorguen una modificación estructural que sea relevante clínicamente (1, 2).

Dentro de este grupo se encuentran: la glucosamina, que es un precursor de la síntesis de macromoléculas del organismo; y la condroitina,

que es un glicosaminoglicano, una molécula estructural del cartílago. Ambos se encuentran en forma natural en el organismo y se consideran suplementos alimentarios, con estudios donde no se han evidenciado mayores efectos adversos (3).

Otro fármaco es la diacereína, que actúa principalmente inhibiendo la interleuquina-1, la cual aumenta la degradación de la matriz del cartílago. Su principal efecto adverso es la diarrea, deposiciones blandas o dolor abdominal, que puede llegar hasta un 50% de los pacientes (4).

### ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

Son fármacos ampliamente usados en diversas patologías por su acción anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Ejercen su acción bloqueando la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), la cual es responsable de la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) y tromboxano-A<sub>2</sub>. La regulación del tipo y nivel de producción de PG está en gran parte determinado por la expresión de COX.

Existen varias isoformas de COX. La COX-1 y COX-2 son homodímeros de estructura similar pero con pequeñas diferencias en el número de aminoácidos que determinan un comportamiento biológico distinto. La COX-1 está presente en la mayoría de las células. En las plaquetas es el único tipo de COX presente, y en la mucosa gastroduodenal está presente en mayor concentración que las otras variantes. La COX-2 está presente en algunos tejidos, especialmente cerebro y riñón en condiciones basales y su expresión aumenta en otros tejidos como el endotelio ante la presencia de mediadores de la inflamación.

Los AINES tienen la capacidad de inhibir la COX-1 y la COX-2 y la especificidad de algunos estaría dada por diferencias estructurales que permiten una unión más específica a la COX-2. Estos son los llamados coxibs.

Existen varios grupos de AINES:

- a) **Salicilatos:** ácido acetil salicílico, salicatos, diflunisal.
- b) **Ácidos acéticos:** diclofenaco, indometacina, sulindaco, ketorolaco, tolmetin, etodolaco.
- c) **Ácidos propiónicos:** ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, ketorprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina.
- d) **Ácidos fenámicos:** meclofenamato.
- e) **Oxicam:** piroxicam, meloxicam.
- f) **Compuestos nonacídicos:** namubetona.
- g) **Para-aminofenol:** acetaminofeno.
- h) **Inhibidores selectivos COX-2 (coxibs):** celecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib.

El ácido acetil salicílico (AAS) es la única molécula que se une en forma irreversible a la COX, y en bajas dosis (81mg) actúa como inhibidor específico de la COX-1. Si se da en forma concomitante con naproxeno, el AAS se debe administrar al menos 2 horas antes, ya que la vida media

más larga del naproxeno podría tener un efecto neutral o negativo en la acción antiplaquetaria del AAS.

El acetaminofeno y la dipirona no son buenos inhibidores de la COX. No se conoce bien su mecanismo de acción, pero se cree que el acetaminofeno inhibiría la COX-3 presente en el cerebro. Estos fármacos tienen buen efecto en disminuir el dolor y la fiebre, pero no como anti-inflamatorios.

La colchicina ejerce su efecto anti-inflamatorio alterando la migración de los neutrófilos al sitio de la inflamación e inhibiendo la activación de los neutrófilos residentes, entre otros mecanismos. Tiene buen efecto en disminuir el proceso inflamatorio en las artritis por cristales y en otras enfermedades inflamatorias mediadas por neutrófilos, como el compromiso cutáneo en la enfermedad de Behcet (5, 6).

### Efectos adversos:

Los AINES producen efectos adversos en varios órganos debido a la inhibición de PG, ya que estas participan en variadas funciones fisiológicas. A nivel gastrointestinal las PG tienen un efecto protector de la mucosa frente a estímulos internos y externos. Los AINES producen injuria de la mucosa gastroduodenal, dispepsia y daño en otras regiones del tracto gastrointestinal, como esofagitis, úlceras del intestino delgado, entre otros, lo que favorece la aparición de úlceras y sus complicaciones, como hemorragia digestiva, perforación y obstrucción. Estos efectos han disminuido luego del desarrollo de los coxibs que, al ser más selectivos en inhibir la COX-2, permiten el funcionamiento de la COX-1 presente en mayor concentración en la mucosa gastroduodenal. Este efecto protector de los coxibs se anula al administrar AAS en forma concomitante. El uso de inhibidores de la bomba de protones se usa como terapia preventiva, ya que estudios han demostrado disminución de la recurrencia de úlceras en pacientes usuarios de anti-inflamatorios (5, 6). Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal el uso de inhibidores de la bomba de protones no otorga mayor protección ante los efectos de los AINES en la mucosa gastrointestinal (7).

Frecuentemente se observa elevación de transaminasas con el uso de AINES, las que disminuyen al discontinuar o disminuir la dosis del tratamiento. Se han reportado casos de falla hepática severa con casi todos los AINES. El sulindaco y el diclofenaco son los que más se han asociado a alteraciones hepáticas severas.

El uso de AINES aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Este riesgo aumenta si se usan coxibs, ya que al inhibir en forma más selectiva la COX-2 produce un desbalance entre la producción de prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub> a favor de este último por la no inhibición de la COX-1 de las plaquetas, lo que promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La excepción es el naproxeno, el cual tiene una vida media más larga y su administración cada 12 horas provoca una inhibición de la COX-1 manteniendo disminuida la producción de tromboxano A<sub>2</sub> (7- 9).

Otro efecto adverso de los AINEs es el aumento de la presión arterial. Esto es provocado por disminución del flujo sanguíneo renal y de la excreción renal favoreciendo la retención de sal y agua.

A nivel del sistema nervioso central, las personas mayores son susceptibles de presentar disfunción cognitiva, cefalea, mareos, confusión, depresión, alucinaciones y convulsiones. También se han reportado casos de meningitis aséptica.

Ocasionalmente pueden presentar efectos hematológicos, como anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia (7).

### Algunos usos clínicos:

El paracetamol está considerado como el tratamiento de primera elección para el manejo del dolor leve a moderado en la osteoartritis en dosis de hasta 4gr al día, con una menor eficacia que los AINEs, pero con menos efectos adversos. Si no hay buena respuesta al paracetamol la recomendación es usar AINEs en la menor dosis efectiva. En pacientes con mayor riesgo gastrointestinal, se debe asociar un fármaco gastroprotector o usar coxibs. En pacientes con mayor riesgo cardiovascular, no se recomienda el uso de coxibs y el uso de AINEs no selectivos debe ser con precaución (1, 2).

Los AINEs, incluyendo los coxibs, están recomendados para el tratamiento del dolor y la rigidez en la Espondiloartritis Anquilosante (EAA) y se pueden usar en forma continua, tomando en cuenta el riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal (10). Esta misma recomendación se extrapola para el tratamiento de la artropatía psoriática con compromiso axial (11). Así también, los AINEs están recomendados para el tratamiento de algunas manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), especialmente para artralgias, artritis y mialgias (12).

### GLUCOCORTICOIDES

Fueron usados en humanos por primera vez en 1948 y hoy son considerados como la sustancia anti-inflamatoria e inmunosupresora más efectiva.

Su mecanismo de acción se basa en efectos genómicos y no genómicos. El efecto genómico se refiere a que los glucocorticoides, atravesando la membrana celular, se unen a su receptor presente en el citoplasma y a proteínas de *heat shock*. El complejo glucocorticoide-receptor se trasloca al núcleo donde se une en sitios específicos del ADN interactuando con factores de transcripción nuclear, ya sea estimulando la transcripción de genes, lo que se conoce como transactivación, o suprimiendo la transcripción de otros genes o transrepresión. El grado de sensibilidad de los distintos tejidos a los corticoides depende de la naturaleza y disponibilidad de estos factores de transcripción nuclear, los cuales son responsables de la expresión de una gran cantidad de genes proinflamatorios inducidos por citoquinas. Los efectos no genómicos se inician en minutos y son activados cuando se administran corticoides en altas dosis, como pulsos

de metilprednisolona, alterando la funcionalidad de las membranas plasmáticas y mitocondriales.

Su efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador lo ejercen a través de distintos mecanismos entre los que se incluye:

- Reducción de la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia de macrófagos, monocitos, linfocitos T.
- Aumento del número e inhibición de la adhesión de neutrófilos a células endoteliales.
- Inhibición de la producción y acción de numerosas citoquinas proinflamatorias.
- Inhibición de la producción de prostaglandinas y leucotrienos.
- Reducción de la expresión de moléculas de adhesión e inhibición de enzimas quimiotácticas alterando la migración de leucocitos al sitio de inflamación.

Para su uso sistémico, existen varias formulaciones disponibles. La más usada es la prednisona por su buena eficacia y bajo costo. Por terminología, su dosificación se divide en:

- *Baja dosis:* 7,5mg o menos al día.
- *Dosis media:* 7,5-30mg al día.
- *Dosis alta:* 30-100mg al día.
- *Dosis muy alta:* más de 100mg al día.
- *Pulso terapia:* más de 250mg al día.

La metilprednisolona es el metabolito activo de la prednisona luego de su paso hepático y presentan menos efectos mineralocorticoides. Puede ser usada vía oral (5mg de prednisona equivalen a 4mg de metilprednisolona); también puede administrarse como inyección local articular o periarticular presentando una duración mantenida en el tiempo. Es el fármaco de elección para la pulso terapia, siendo la dosis habitual de 500-1000mg al día durante 3 días.

La betametasona anteriormente se administraba por vía oral con mayor frecuencia (0,6mg de betametasona equivalen a 5mg de prednisona). En la actualidad se usa de manera preferente para infiltraciones locales, ya sea como betametasona fosfato para un efecto rápido o como betametasona acetato o dipropionato de betametasona para un efecto más prolongado. Al igual de la dexametasona, ambos glucocorticoides fluorinados tienen la capacidad de atravesar la barrera transplacentaria, por lo que se utiliza cuando el feto requiere tratamiento, como es el caso del tratamiento del bloqueo aurículo-ventricular en fetos de madres con presencia de anticuerpos anti-Ro circulantes (13, 14).

### Efectos adversos:

Los efectos secundarios de los glucocorticoides son múltiples y muchos de ellos son más evidentes mientras mayor es la dosis y su uso es más prolongado.

La osteoporosis es el efecto secundario más común y existen recomendaciones de asociar calcio y vitamina D a todo paciente que inicie tratamiento con corticoides. El uso de bifosfonatos se recomienda para

mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con riesgo leve o moderado de fractura luego de 3 meses de uso de corticoides; si hay alto riesgo de fractura la recomendación es usar tratamiento para osteoporosis incluso en ausencia de uso de corticoides. Para mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años se recomienda tratamiento sólo si existe un alto riesgo de fractura (15). En altas dosis se pueden presentar osteonecrosis y miopatía esteroidea.

Se asocian a una mayor susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas, por hongos y parásitos. Dentro de los efectos metabólicos inducen obesidad, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensión arterial. Pueden provocar alteraciones cutáneas (atrofia cutánea, estrías, alteración de la cicatrización, acné) y Síndrome de Cushing. El uso crónico puede favorecer la formación de cataratas y glaucoma. Pueden provocar alteraciones del ánimo y en ocasiones psicosis (13).

#### **Algunos usos clínicos:**

Se usa en la gran mayoría de las enfermedades reumatológicas por su buen efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor.

En la AR su uso se recomienda tanto por su efecto anti-inflamatorio como por sus propiedades modificadoras de enfermedad, ya que cuando se usan en combinación con otras drogas modificadoras, se obtiene una mejor respuesta que si se usara la otra droga como monoterapia. Se recomienda su uso a dosis menores a 10mg de prednisona al día pudiendo usarse dosis mayores en un primer tiempo para lograr una mejoría inicial más rápida. Posteriormente y de acuerdo a la condición clínica, se recomienda bajar tan rápido como sea posible (16).

Dosis moderadas de corticoides pueden ser utilizadas para varias manifestaciones del LES, como el compromiso articular, cutáneo, hematológico, serosas. Los pulsos de metilprednisolona se utilizan en las presentaciones graves, como el compromiso del sistema nervioso central y en algunos casos de compromiso renal, seguido de dosis altas de prednisona oral (12).

En las vasculitis de pequeño o mediano vaso ANCA (+) se recomienda el uso de prednisona en altas dosis de 1mg/Kg/día (máximo 60mg/día) para el tratamiento de inducción en asociación con otro inmunosupresor, pudiendo agregarse pulsos de metilprednisolona cuando se requiera un efecto más rápido. La recomendación es mantener esa dosis por 1 mes y luego disminuir progresivamente a dosis no menores de 15mg/día los tres primeros meses y posteriormente lograr una dosis de 10mg o menos durante la etapa de mantención y remisión de la enfermedad (17).

Para el tratamiento de las vasculitis de grandes vasos se requiere se una terapia intensiva temprana con corticoides en altas dosis durante un mes para luego disminuir en forma paulatina (18).

#### **METOTREXATO:**

Hace pocas décadas el metotrexato produjo un cambio importante en el tratamiento de la AR y otras enfermedades reumatológicas. Es un

análogo del ácido fólico e ingresa a la célula usando los receptores de folatos que están sobre-expresados en las células con mayor actividad metabólica. Dentro de la célula ejerce su efecto anti-inflamatorio y anti-proliferativo mediante 3 acciones:

1. Aumentando los niveles de adenosina, la cual es un potente inhibidor de la inflamación e inductor de vasodilatación.
2. Disminución de la síntesis de pirimidinas.
3. Inhibición de la dihidrofolato reductasa, con lo que se disminuyen las reacciones de transmetilación esenciales para el funcionamiento celular.

Su administración puede ser por vía oral o parenteral (subcutáneo o intramuscular) en dosis de 7,5mg hasta 30mg una vez por semana. En dosis mayores a 15mg la absorción oral disminuye considerablemente, por lo que se prefiere la vía parenteral. No se recomienda su uso en casos de insuficiencia renal.

#### **Efectos adversos:**

Síntomas gastrointestinales como náuseas o diarreas en relación a la toma, que disminuye con la administración de ácido fólico asociado a la terapia. Elevación transitoria de las transaminasas por lo que se recomienda su monitorización periódica. En raras ocasiones puede causar fibrosis hepática. Toxicidad medular (citopenias) ocurre en raras ocasiones y se recomienda su monitorización periódica. Enfermedades pulmonares son raras e incluyen fibrosis intersticial, neumonitis por hipersensibilidad, edema pulmonar, derrame pleural, nódulos pulmonares. El metotrexato no debe ser usado en el embarazo por su efecto teratogénico (19).

#### **Algunos usos clínicos:**

El metotrexato es altamente efectivo para el tratamiento de la AR y puede ser usado como monoterapia o en combinación con otras drogas o con tratamientos biológicos, en este último caso, con el fin de aumentar la eficacia de estos tratamientos. Se usa en dosis semanales de 7,5-30mg siendo más efectivo con las dosis más altas y su administración puede ser por vía oral o parenteral con el fin de asegurar una mejor biodisponibilidad (16).

En la EAA no hay evidencias que apoyen el uso del metotrexato en el compromiso axial. Se podría usar cuando predomina el compromiso articular periférico, a pesar de que tampoco hay evidencia suficiente (10). El metotrexato es la droga más comúnmente usada para el manejo de la Artritis Psoriática por su efectividad tanto a nivel cutáneo como articular periférico, pero no hay estudios científicos que lo apoyen. En el caso del compromiso articular axial, se utiliza la misma evidencia que la EAA, en que no hay estudios que muestren una buena efectividad. Se ha demostrado mayor hepatotoxicidad del metotrexato en comparación con la AR, por lo que recomiendan su asociación con tratamiento biológico sólo cuando no haya buena efectividad con éste último (20).

El metotrexato está recomendado para el tratamiento de inducción de las vasculitis ANCA (+) menos severas con función renal conservada,

asociado a corticoides. También está indicado como terapia de mantenimiento en los casos más graves y debe ser continuado hasta por 18-24 meses con el fin de evitar las recaídas (17).

Puede ser usado como terapia de mantención en las vasculitis de grandes vasos, aunque su efectividad en disminuir las recaídas no es muy buena (18).

#### **SULFASALAZINA:**

Es un fármaco formado por la unión de un anti-inflamatorio (ácido 5-aminosalicílico o mesalazina) y un antibacteriano (sulfapiridina) unidos por un grupo azo. Su mecanismo de acción en las enfermedades reumatológicas no se basa en su capacidad de disminuir la flora bacteriana intestinal. Ejerce un efecto anti-inflamatorio mediante la inhibición de PG, disminución de la acción de los neutrófilos e inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa; además tiene efecto inmunomodulador de células T, B y células natural killer; inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis; inhibe la proliferación de fibroblastos y la formación de osteoclastos.

Se administra por vía oral en dosis iniciales de 500mg cada 12 horas hasta alcanzar progresivamente dosis de 1gr cada 8 horas, disminuyendo la dosis en casos de insuficiencia renal.

#### **Efectos adversos:**

Sus efectos adversos más frecuentes son a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) muchas veces acompañados de mareos y cefalea, que en algunos casos obliga a suspender la terapia. Otras complicaciones son más raras e incluyen leucopenia, rash cutáneo, neumonía eosinofílica, elevación transitoria de transaminasas, entre otras (19).

#### **Algunos usos clínicos:**

En la AR existe evidencia de su eficacia, pero se recomienda su uso en casos de contraindicación o intolerancia al metotrexato, ya que existe mucha evidencia acerca de la eficacia y seguridad con este último. Su uso también se recomienda como asociación en caso de falta de respuesta a metotrexato como monoterapia (16).

Podría tener alguna eficacia para el compromiso periférico en la EAA, pero no hay evidencia de su efectividad en el compromiso axial (10).

En la artropatía psoriática no es muy utilizado ya que no tiene buen efecto a nivel cutáneo (20).

#### **ANTIMALÁRICOS:**

Cloroquina e Hidroxicloroquina: tienen una estructura similar y se administran por vía oral, presentando una vida media de 40 días. Son ampliamente usados en las enfermedades reumatológicas tanto para tratamiento como para prevención. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de entrar a la célula y elevar levemente el pH, provocando

una disfunción celular particularmente en el procesamiento de proteínas; reduce la formación de linfocitos y de anticuerpos y la actividad de las células natural killer; altera la presentación de los antígenos a las células CD4; altera la producción de citoquinas proinflamatorias. Últimamente se ha reconocido su rol en inhibir la función intracelular de los receptores *toll-like*, los cuales reconocen inmunocomplejos presentes en las enfermedades inmunológicas como la AR y el LES (21).

La cloroquina ha sido reemplazada por la hidroxicloroquina por su seguridad. La dosis máxima recomendada de hidroxicloroquina es de 6-6.5mg/Kg/día.

#### **Efectos adversos:**

Su mayor efecto adverso es la retinopatía, provocando cambios retiniales irreversibles, para lo cual se recomiendan controles con oftalmólogo principalmente si se usa en la dosis máxima recomendada o por un período mayor a 5 años o si hay enfermedad concomitante como enfermedad renal, hepática o retinal. Otros efectos adversos son a nivel hematológico y hepático, para lo cual se recomienda monitorización periódica (22).

#### **Algunos usos clínicos:**

En la AR la hidroxicloroquina tiene buena eficacia como monoterapia, pero es inferior a otras drogas como metotrexato o sulfasalazina. Se usa preferentemente en combinación con estas drogas o como monoterapia en pacientes con presentaciones leves de la enfermedad con contraindicación al uso de otros medicamentos (16).

En el LES tiene eficacia para el manejo del compromiso cutáneo, articular, hematológico y síntomas constitucionales (21, 22).

Se ha demostrado un rol de la hidroxicloroquina en el Síndrome Antifosfolípido al alterar la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a la anexina-5, con lo que se mantiene la función normal de la anexina-5 de unirse a la superficie fosfolipídica previniendo la activación de enzimas coagulantes (21).

#### **LEFLUNOMIDA:**

Su mecanismo de acción más importante es el efecto antiproliferativo mediante la inhibición de la dehidroorotato dehidrogenasa, lo que resulta en una depleción de las pirimidinas y el bloqueo de la progresión de los linfocitos T activados. Otro efecto es la interferencia de la interacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T.

#### **Efectos adversos:**

Dentro de sus efectos adversos destacan los efectos gastrointestinales, úlceras orales, baja de peso, hipertensión arterial, cefalea, alopecia y hepatotoxicidad (19).

#### **Algunos usos clínicos:**

A pesar de que no existen datos que indiquen que la leflunomida sea in-

ferior al metotrexato para el tratamiento de la AR, su uso se recomienda en pacientes que tengan contraindicación o intolerancia al metotrexato. También se puede considerar su uso cuando no hay respuesta a metotrexato en pacientes que no tengan factores de mal pronóstico. Estos factores de mal pronóstico son: presencia de factor reumatoideo y/o de anticuerpo anti-péptido citrulinado, enfermedad muy activa y la presencia temprana de erosiones articulares (16).

También ha demostrado tener efectividad en el tratamiento de la artritis psoriática (20).

Puede ser usada como terapia de mantención de las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+) debiendo mantenerse durante 18-24 meses para evitar las recaídas (17).

#### **AZATIOPRINA:**

Es una prodroga que al ingresar al organismo se convierte en mercaptopurina y luego a metabolitos análogos de las purinas, causando una inhibición de la síntesis de las purinas disminuyendo la proliferación celular. A través de este mecanismo se produce una disminución del número de linfocitos circulantes e inhibición de la producción de anticuerpos, entre otros efectos. Se administra por vía oral en dosis iniciales de 1mg/Kg/día para posteriormente aumentar en forma progresiva a dosis de hasta 2-2,5mg/Kg/día.

#### **Efectos adversos:**

El efecto tóxico más frecuente es la mielotoxicidad y es muy variable. Mielosupresiones severas son raras y se ven en pacientes con deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa que inactiva los metabolitos activos de la azatioprina. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, alteración de las pruebas hepáticas, pancreatitis e infecciones, entre otras (19).

#### **Algunos usos clínicos:**

En la AR existe evidencia de su eficacia, pero su uso es restringido por la buena respuesta a otros tratamientos (16).

A pesar de que no existen estudios que lo avalen, tradicionalmente se usa para el manejo del compromiso hematológico en el LES como ahorrador de corticoides (23).

Además, se ha usado como terapia de mantención en la nefritis lúpica, en la esclerosis sistémica progresiva y en las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+) (12, 17, 24).

#### **CICLOFOSFAMIDA:**

Es un agente alquilante y citotóxico. Ejerce su acción en el ADN celular que se traduce en una disminución de la proliferación de linfocitos y disminución de la producción de anticuerpos, entre otros efectos. Su administración puede ser por vía oral en dosis de 2mg/Kg/día (máximo 200mg/día) o por vía endovenosa en pulsos de 15mg/Kg (máximo 1,2g).

#### **Efectos secundarios:**

Sus efectos secundarios de deben a su toxicidad, entre los que se incluye:

- a) Náuseas y vómitos, para lo cual se recomienda asociar terapia antiemética a los pulsos intravenosos de ciclofosfamida.
- b) Mielosupresión: puede provocar leucopenia, la cual se debe monitorizar y ajustar o suspender la dosis cuando ocurra.
- c) Infección por agentes oportunistas: Se recomienda asociar profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* con trimetopim/sulfametoxazol 800/160mg en días alternos o 400/80mg al día, si no hay contraindicación.
- d) Toxicidad gonadal, causante de infertilidad en hombre y mujeres.
- e) Cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga, la cual se produce por la toxicidad de los metabolitos de la ciclofosfamida en el urotelio que a largo plazo puede ocasionar neoplasia. Los pacientes deben ingerir abundante líquido y se deben administrar fluidos intravenosos durante los pulsos de ciclofosfamida. El Mesna es un fármaco que se une a estos metabolitos tóxicos y se puede asociar a la terapia para evitar esta complicación.
- f) Aparición de otras neoplasias (17, 19).

#### **Algunos usos clínicos:**

Se recomienda su uso intravenoso para el tratamiento del lupus neuropsiquiátrico en combinación con corticoides en altas dosis, al igual que para la nefritis lúpica. En el caso de la nefritis lúpica, su uso intravenoso en pulsos ha demostrado tener menor toxicidad que la administración oral diaria (12).

Para las citopenias severas o anemia aplásica en LES el uso de ciclofosfamida en pulsos intravenosos puede ser beneficioso (23).

Está recomendado para el tratamiento de inducción de las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+). El tratamiento en pulsos intravenosos ha resultado ser más efectivo que la administración oral y con menores efectos adversos, pero con mayor riesgo de recaída. La dosis debe ser ajustada a la función renal y a la edad del paciente (17).

También se ha usado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial y en el compromiso cutáneo en la esclerosis sistémica progresiva (24).

#### **MICOFENOLATO:**

Es una prodroga del ácido micofenólico, un inhibidor de la inopina-5'-monofosfato dehidrogenasa, responsable de la síntesis de nucleótidos de guanosina, lo que provoca una potente inhibición de la proliferación de linfocitos. Además, induce apoptosis de linfocitos T, inhibe la expresión de moléculas de adhesión y tiene efecto antifibrótico y antiproliferativo de fibroblastos, células dendríticas y de la musculatura lisa vascular. La dosis habitual es de 2-3gr/día y se debe ajustar la dosis según función renal.

#### **Efectos adversos:**

En general es bien tolerado y los mayores efectos adversos se ven a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y hematológico. Está contraindicado en el embarazo por el riesgo de teratogenicidad.

**Algunos usos clínicos:**

Ha demostrado ser tan efectiva como la ciclofosfamida para el tratamiento de inducción de la nefritis proliferativa y membranosa del LES, y pareciera ser que los hispanicos y la raza negra responden mejor al micofenolato que a la ciclofosfamida. También es efectivo para la terapia de mantención de la nefritis lúpica. Los datos además apuntan a su beneficio incluso en pacientes con insuficiencia renal, pero faltan trabajos con mayor número de pacientes que sustenten esta idea (25).

Existen reportes de su eficacia para el manejo de citopenias en LES, incluyendo anemia hemolítica y trombocitopenia, además de manifestaciones cutáneas refractarias y tratamiento de recaídas del LES (22, 23, 25).

El micofenolato se ha usado en estudios abiertos para la terapia de mantención de remisión en las vasculitis de pequeño y mediano vaso (17).

**INMUNOGLOBULINA**

Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la producción de anticuerpos, neutralización de autoanticuerpos por anticuerpos anti-idiotipo, disminución del daño mediado por complemento, modulación de la producción de citoquinas, inducción de apoptosis de linfocitos y monocitos y modulación de la función de linfocitos T y B.

La dosis es de 2g/Kg en total, que habitualmente se administran en dosis de 400mg/kg/día en 5 días consecutivos.

**Efectos adversos:**

Dentro de sus efectos adversos se encuentran fiebre, mialgias, artralgias y cefaleas secundarias a la infusión, y ocasionalmente meningitis aséptica y tromboembolismo, principalmente en pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Previo a la infusión se debe obtener una cuantificación de inmunoglobulinas, ya que pacientes con déficit de IgA pueden presentar reacciones anafilácticas severas por lo que su uso está contraindicado (26).

**Algunos usos clínicos:**

Puede ser efectivo para el manejo de trombocitopenia asociada al LES y ha demostrado ser eficaz en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.(23) Existen reportes de su efectividad en el manejo del compromiso cutáneo del lupus refractario a otras terapias (22).

El uso de inmunoglobulina intravenosa está recomendada para el manejo de las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+) que persisten con actividad a pesar del tratamiento inmunosupresor (17).

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

Se refieren a fármacos que actúan directamente sobre moléculas biológicamente activas, como interleuquinas y receptores celulares. La aparición de esta nueva generación de medicamentos ha revolucionado el tratamiento de las distintas enfermedades reumatológicas. Los mayores estudios se han realizado para el tratamiento de la AR desde fines de la

década de los 90, pero se han usado en muchas otras patologías con resultados variables.

En esta revisión se mencionan los fármacos que están actualmente aprobados para su uso en Chile; existen otros que se aprobarán próximamente y muchos en etapa de investigación.

**ANTI-TNF**

Fueron los primeros medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento de la AR. Inhiben el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la cual es una molécula esencial en el proceso inflamatorio y proliferativo sinovial.

Actualmente se encuentran en uso:

**Infliximab:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al TNF soluble y al que está unido a la membrana. Se administra por vía intravenosa en dosis de 3mg/Kg pudiendo aumentarse en caso de falta de respuesta. Se inicia el tratamiento a la semana 0, 2 y 6 y posteriormente se administra cada 8 semanas. Se asocia a metotrexato para prolongar su efectividad ya que evita la formación de anticuerpos anti-quiméricos.

**Adalimumab:** Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al TNF soluble y al unido a la membrana. Se administra por vía subcutánea en dosis habituales de 40mg cada 2 semanas.

**Etanercept:** Es un receptor soluble de TNF, que se une al TNF neutralizando su actividad biológica. Se administra por vía subcutánea en dosis habituales de 50mg una vez por semana.

**Golimumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF. Su administración es por vía subcutánea en dosis de 50mg una vez al mes. Próximamente se iniciará su comercialización en Chile.

**Certolizumab Pegol:** Es un fragmento Fab de un anticuerpo anti-TNF humanizado conjugado con un glicol de polietileno con alta afinidad al TNF. Al no tener el fragmento Fc del anticuerpo no se produce fijación del complemento ni citotoxicidad mediada por células. Su administración es por vía subcutánea en dosis de mantención de 200mg cada 2 semanas (27).

**Efectos adversos:**

El infliximab puede provocar reacciones en relación a la infusión, como rash cutáneo, hipotensión, anafilaxia. El etanercept y el adalimumab pueden provocar reacciones locales en el sitio de la inyección. Los anti-TNF pueden provocar mayor riesgo de infecciones, especialmente reactivación de una tuberculosis latente, siendo más probable con infliximab que con etanercept o adalimumab, por lo que se debe realizar un screening previo e iniciar profilaxis en pacientes susceptibles. No es claro que pueda ocasionar mayor riesgo de enfermedades linfoproliferativas u otras neoplasias. En raras ocasiones, pueden provocar enfermedades desmielinizantes. No se recomienda su uso en pacientes con insuficien-

cia cardíaca en etapas avanzadas ya que puede empeorar la falla miocárdica (28, 29).

#### **Algunos usos clínicos:**

En la AR su uso está indicado como primera droga biológica en casos de falla a tratamiento convencional. Se recomienda su asociación con metotrexato u otra droga inmunosupresora, aunque para el etanercept y adalimumab su uso también está aprobado como monoterapia. En caso de falla a tratamiento a un anti-TNF, se recomienda cambiar a otro anti-TNF o a otra droga biológica (abatacept, rituximab o tocilizumab). Además, dentro de las recomendaciones de manejo de la AR, se destaca que estas drogas pueden ser usadas como fármaco de primera línea en un grupo de pacientes con factores de mal pronóstico, es decir, con enfermedad muy activa o con daño estructural muy temprano (16).

Para el tratamiento de la EAA su uso está recomendado en casos en que no haya respuesta a tratamiento convencional, y la respuesta es mejor si se usa en etapas tempranas de la enfermedad. Como no hay buena evidencia de la eficacia de los tratamientos inmunosupresores convencionales en la EAA, los anti-TNF pueden ser usados como droga de primera línea. Se debe considerar la concomitancia de enfermedad inflamatoria intestinal, ya que el infliximab y el adalimumab están aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn y el infliximab también está aprobado en la colitis ulcerosa (10).

Están aprobados para el tratamiento de la Artropatía Psoriática. En el caso del etanercept, se puede considerar el uso de dosis más altas en las etapas iniciales si existe compromiso cutáneo severo (50mg 2 veces por semana durante 12 semanas, seguido por dosis habitual (50mg semanal). El infliximab está recomendado en dosis de 5mg/Kg. El Adalimumab se recomienda en dosis habituales (20).

#### **RITUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al receptor CD20 de las células B provocando una depleción de células B periféricas por mecanismos de citotoxicidad y apoptosis. Su administración es por vía intravenosa y la dosis depende de la enfermedad a tratar: para la AR se usa la dosis de 1gr al día 1 y al día 15, mientras que para otras patologías se usan 375mg por metro cuadrado de superficie corporal total una vez por semana por 4 semanas. El momento de un nuevo ciclo también es variable: la depleción periférica de linfocitos B dura aproximadamente 6 meses, pero en ocasiones la AR se mantiene inactiva por más tiempo sin necesidad de repetir la administración (28).

#### **Efectos adversos:**

Son similares a los de otros medicamentos biológicos: reacciones relacionadas con la infusión, mayor riesgo de infecciones. No es claro que tengan mayor riesgo de neoplasia o enfermedades linfoproliferativas.

#### **Algunos usos clínicos:**

Su uso está indicado para el tratamiento de la AR con falla a tratamiento

con inmunosupresores convencionales o si no hay respuesta a los anti-TNF como segunda droga biológica (16).

El uso de Rituximab en el LES leve a moderado no está considerado como terapia de primera línea. En los casos severos su efectividad no ha sido comprobada por estudios randomizados, pero existen muchas publicaciones que dan cuenta de su buena respuesta en los casos en que hay refractariedad a los tratamientos convencionales (30).

En los últimos años se ha demostrado una efectividad similar a la ciclofosfamida oral diaria para el tratamiento de las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+) severas, en dosis de 375mg por metro cuadrado de superficie corporal total una vez por semana por 4 semanas (31). En las vasculitis de pequeño y mediano vaso ANCA (+) con compromiso renal, el uso de rituximab en dosis de 375mg por metro cuadrado de superficie corporal total semanal por 4 semanas asociado a 2 pulsos de ciclofosfamida, demostró ser similar para el tratamiento de inducción que el régimen habitual de ciclofosfamida intravenosa, con similares tasas de remisión y sin mayores eventos adversos severos, lo que permitiría una menor exposición a la ciclofosfamida evitando los efectos secundarios a largo plazo (32).

Existen algunos reportes de mejoría del compromiso cutáneo en Esclerosis Sistémica con Rituximab (24).

#### **TOCILIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleuquina-6 (IL-6), la cual es una citoquina que juega un rol importante en la regulación inmunológica, en la hematopoyesis y en la inflamación. Este fármaco se ha usado para el manejo de enfermedades en que hay una sobreproducción de IL-6, como la AR, la enfermedad de Still del adulto, las vasculitis de grandes vasos, entre otras.(33) Su administración es por vía intravenosa en dosis de 8mg/Kg cada 4 semanas.

En la AR se recomienda su uso en los casos en que no haya respuesta a tratamiento convencional o como segunda droga biológica en casos con falla a tratamiento con anti-TNF (16).

#### **ABATACEPT**

Es una proteína recombinante que consiste en la región extracelular del receptor humano CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) unido a la región Fc de la IgG1, que se une a las moléculas CD80/CD86 de las células presentadoras de antígenos. Esta molécula CD80/CD86 es uno de los mecanismos de co-estimulación del complejo receptor del linfocito T que se requieren para su estimulación (34). Su administración es por vía intravenosa en dosis aproximada de 10mg/Kg cada 4 semanas.

Su uso se recomienda para el tratamiento de la AR con falla a los anti TNF, aunque también se puede usar como primera droga biológica en casos de refractariedad a tratamiento convencional (16).



**BELIMUMAB**

Si bien aún no se ha iniciado su comercialización en Chile, hay muchos estudios que lo avalan como una nueva alternativa para el tratamiento del LES.

Es un anticuerpo monoclonal que se une al BlyS, un estimulador del linfocito B importante para la supervivencia de las células B y que está

sobre-expresado en los pacientes con LES. Este anticuerpo se une al BlyS e inhibe su actividad biológica. Existen estudios en fase 3 que demuestran su efectividad en LES activos y retrasa la primera reacción en el tiempo comparado con placebo, con buena tolerancia y con presencia de efectos adversos, infecciones y muertes comparables a placebo (30).

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zhang W, Doherty M, Leeb B, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377-388.
2. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2015;64:669-681.
3. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and Chondroitin Sulfate. *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37:103-118.
4. Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997;53(1):98-106.
5. Ballou LR, Wang BWE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, Editores, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eight Edition. Editorial Saunders Elsevier, 2009, Chapter 54: 833-61.
6. Crofford LJ, MD. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editores, *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. Editorial Springer, 2008. Chapter 41:634-643.
7. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al. AHA Editor's Consensus: Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol*, 2010;106(6):873-884.
8. Warner T, Mitchell J. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 2008;371:270-273.
9. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007;115(12):1634-1642.
10. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
11. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:348-355.
12. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
13. Buttgerit F, Burmester GR. Glucocorticoids. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editores, *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. Editorial Springer, 2008. Chapter 42: 644-650.
14. Jacobs JWG, Bijlsma JWI. Glucocorticoid Therapy. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, Editores, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eight Edition. Editorial Saunders Elsevier, 2009, Chapter 55:863-881.
15. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(11):1515-1526.
16. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
17. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the Management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
18. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-323.
19. Cannella AC, O'Dell JR. Methotrexate, leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, and Combination Therapies. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, Editores, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eight Edition. Editorial Saunders Elsevier, 2009. Chapter 56: 883-907.
20. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(Suppl 1):i77-i84.
21. Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:278-281.
22. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1125-1136.
23. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010;49:2243-2254.
24. Quilinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:636-641.

25. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:454-458.
26. Manzi S, Kao AH. Systemic Lupus Erythematosus. C. Treatment and Assessment. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editores, *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. Editorial Springer, 2008. Chapter 15:327-338.
27. Smolen J, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
28. Genovese MC. Treatment of Rheumatoid Arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, Editores, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eight Edition. Editorial Saunders Elsevier, 2009. Chapter 67:1119-1143.
29. Oliver AM, William St. Clair E. Rheumatoid Arthritis C. Treatment and Assessment. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editores, *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. Editorial Springer, 2008. Chapter 6:133-141.
30. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-509
31. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *NEJM* 2010;363:221-232.
32. Jones RB, Cohen JW, Hauser T, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *NEJM* 2010;363:211-220.
33. Murakami M, Nishimoto N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. *Curr Opin Rheumatol* 23:273-277.
34. Lagana B, Vinciguerra M, D'Amelio R. Modulation of T-Cell Co-Stimulation in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Experience with Abatacept*. *Clin Drug Invest* 2009;29(3):185-202.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.